Décision d'homologation RD2011-07

Acibenzolar-S-méthyle

(also available in English)

Le 10 mars 2011

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0916 (imprimée)
1925-0924 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-25/2011-7F (publication imprimée)
H113-25/2011-7F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2011

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Décision d'homologation concernant l'acibenzolar-S-méthyle 1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre une décision d'homologation? 1
Qu'est-ce que l'acibenzolar-S-méthyle? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 6
Autres renseignements 6
Annexe I Commentaires et réponses 7

Décision d'homologation concernant l'acibenzolar-S-méthyle

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements, accorde une homologation complète au produit technique Acibenzolar-S-méthyle et à la préparation commerciale Actigard 50WG, tous deux contenant la matière active de qualité technique acibenzolar-S-méthyle, à des fins de vente et d'utilisation pour la suppression et la répression de diverses maladies fongiques dans les cultures de tomates et de tabac.

Une évaluation des renseignements scientifiques disponibles a révélé que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Ces produits ont d'abord été proposés pour l'homologation dans un document de consultation[1], le projet de décision d'homologation PRD2010-19, *Acibenzolar-S-méthyle*. La présente décision d'homologation[2] décrit cette étape du processus réglementaire de l'ARLA concernant l'acibenzolar-S-méthyle et résume la décision de l'Agence et les motifs afférents, en plus de présenter, à l'annexe I, le résumé de tous les commentaires reçus dans le cadre du processus de consultation, ainsi que les réponses qu'elle a apportées à ces commentaires. La présente décision est conforme au projet de décision présenté dans le PRD2010-19, *Acibenzolar-S-méthyle.*

Pour obtenir des précisions sur l'information présentée dans la présente décision d'homologation, veuillez consulter le PRD2010-19, *Acibenzolar-S-méthyle*, qui comporte une évaluation détaillée des renseignements fournis à l'appui de la présente homologation.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre une décision d'homologation?

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir, pour les personnes et l'environnement, les risques inacceptables liés à l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[3] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun tort à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de son utilisation, compte tenu des conditions d'homologation. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[4] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout, sur l'étiquette du produit, de mises en garde particulières visant à réduire davantage les risques.

---

1 « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

2 « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

3 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

4 « Valeur », telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour rendre sa décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Les méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-groupes de population sensibles chez les humains (par exemple, les enfants) et les organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les effets des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à www.santecanada.gc.ca/arla.

Qu'est-ce que l'acibenzolar-S-méthyle?

L'acibenzolar-S-méthyle est la matière active contenue dans la préparation commerciale Actigard 50WG, qui se présente sous la forme de granulés mouillables. Ce produit supprime ou réprime les maladies en stimulant les défenses naturelles de la plante hôte. Actigard 50WG est destiné à réprimer la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) et la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates, ainsi qu'à supprimer le mildiou (*Peronospora tabacina*) sur le tabac.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations homologuées de l'acibenzolar-S-méthyle peuvent-elles affecter la santé humaine?

Il est peu probable que l'acibenzolar-S-méthyle nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi affiché sur l'étiquette du produit.

Un risque d'exposition à l'acibenzolar-S-méthyle est présent par le régime alimentaire (aliments et eau potable) ainsi que par la manipulation ou l'application de cette substance. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux soumis aux essais en laboratoire sont considérées acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé en fonction de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent la concentration à laquelle aucun effet nocif n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses qui sont plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque des produits contenant de l'acibenzolar-S-méthyle sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Lors d'essais sur des animaux de laboratoire, l'acibenzolar-S-méthyle a démontré une faible toxicité aiguë par voie orale, par contact cutané et par inhalation. Le produit a causé une irritation oculaire et cutanée minime, mais il reste qu'il est considéré comme un sensibilisant cutané potentiel, et c'est pourquoi l'énoncé « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doit apparaître sur l'étiquette du produit. De façon similaire, chez les animaux de laboratoire, la préparation commerciale Actigard 50WG s'est avérée d'une faible toxicité aiguë par voie orale, par contact cutané et par inhalation. Elle a causé une très faible irritation oculaire et une irritation cutanée modérée. Actigard 50WG n'est pas considéré comme un sensibilisant cutané. C'est pourquoi seul l'énoncé « AVERTISSEMENT : IRRITANT CUTANÉ » doit figurer sur l'étiquette de cette préparation commerciale.

L'acibenzolar-S-méthyle n'a causé aucun cancer, ni effet génotoxique chez les animaux soumis à des essais. En outre, aucun effet sur la reproduction n'a été observé. Chez les animaux adultes exposés à des doses quotidiennes d'acibenzolar-S-méthyle pendant des périodes prolongées, les premiers signes de toxicité ont été observés au niveau de la rate lors d'études sur des souris. À des doses élevées ou à la suite de périodes d'exposition prolongées, le produit a eu des effets toxiques sur le sang, le foie, la rate et la moelle osseuse de souris, de rats et de chiens. Des effets sur le poids corporel ont également été observés chez ces trois espèces de même que chez le lapin. Rien n'indiquait que l'acibenzolar-S-méthyle ait affecté le système nerveux des animaux adultes. Cependant, son administration à des femelles gravides a entraîné chez les petits des modifications sur le plan du développement du cerveau de même que des anomalies congénitales, et ce, à des doses non toxiques pour les mères. Les fœtus en développement et les petits aux premiers stades de vie sont potentiellement plus sensibles à l'acibenzolar-S-méthyle que les animaux adultes. Des facteurs additionnels ont donc été appliqués au cours de l'évaluation des risques pour abaisser le niveau acceptable d'exposition humaine à l'acibenzolar-S-méthyle. L'évaluation des risques permet de prévenir de tels effets en garantissant que le niveau d'exposition humaine est bien en deçà de la plus petite dose à laquelle ces effets se sont produits au cours d'essais sur des animaux.

Résidus présents dans les aliments et l'eau potable

Les risques d'exposition par le régime alimentaire (aliments et eau potable) ne sont pas préoccupants.

Les estimations de l'absorption alimentaire globale (aliments et eau potable) ont révélé que l'exposition de la population générale et des nourrissons (âgés de moins d'un an), le sous-groupe de population susceptible d'ingérer la plus grande quantité d'acibenzolar-S-méthyle proportionnellement au poids corporel des individus qui la composent, devrait être inférieure à 9 % de la dose journalière admissible. D'après ces estimations, le risque d'exposition alimentaire chronique lié à l'acibenzolar-S-méthyle n'est préoccupant pour aucun sous-groupe de la population. L'acibenzolar-S-méthyle n'étant pas cancérogène, il n'y a pas lieu d'effectuer une évaluation du risque de cancer lié à une exposition alimentaire chronique.
On a établi une estimation de l'absorption alimentaire globale (aliments et eau potable) chez le sous-groupe de population le plus exposé (enfants de 1 à 2 ans) à moins de 94 % de la dose de référence aiguë; elle se situe donc en deçà du niveau préoccupant. Il en découle que le risque d'exposition alimentaire aiguë lié à l'acibenzolar-S-méthyle est inférieur au niveau préoccupant pour tous les sous-groupes de population.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des concentrations d'un résidu de pesticide supérieures à la limite maximale de résidus. Les limites maximales de résidus pour les pesticides sont déterminées, aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues*, au moyen de l'évaluation des données scientifiques requises aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments dont la concentration en résidus d'un pesticide est inférieure à la limite maximale de résidus fixée ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé.

Des essais sur les résidus réalisés sur des tomates et du tabac traités avec de l'acibenzolar-S-méthyle en différents endroits aux États-Unis ont été jugés acceptables pour appuyer les utilisations du produit au Canada. Pour l'instant, aucune autre limite maximale de résidus n'est recommandée, puisque des limites ont déjà été fixées pour les résidus dans les tomates et la pâte de tomates importées. Les limites maximales de résidus pour l'acibenzolar-S-méthyle sont présentées dans l'évaluation scientifique du PRD2010-19, *Acibenzolar-S-méthyle*.

Risques d'exposition professionnelle liés à la manipulation d'Actigard 50WG

Les risques d'exposition professionnelle liés à la manipulation d'Actigard 50WG ne sont pas préoccupants, pourvu que le produit soit utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette, laquelle comporte aussi certaines mesures de protection.

Les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent ou appliquent Actigard 50WG, ainsi que les travailleurs agricoles qui retournent dans les champs fraîchement traités, peuvent être exposés aux résidus d'Actigard 50WG par contact cutané direct. Voilà pourquoi on précise sur l'étiquette que toute personne qui mélange, charge ou applique Actigard 50WG doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures ou des bottes avec des chaussettes, et qu'elle ne peut traiter plus de 100 hectares par jour. De plus, les travailleurs qui mélangent et chargent le produit concentré doivent être munis de gants résistant aux produits chimiques et de lunettes de protection étanches. Il est également précisé sur l'étiquette que les travailleurs doivent respecter un délai de 12 heures après l'application du produit sur des tomates et de huit jours après son application sur du tabac avant de retourner sur les sites traités. Compte tenu des énoncés figurant sur les étiquettes, du nombre d'applications et de la durée d'exposition prévue des travailleurs et des personnes qui manipulent le produit, le risque encouru par ces personnes n'est pas préoccupant.

Quant à l'exposition occasionnelle, elle devrait être largement inférieure à celle que subissent les travailleurs; on estime donc que ce risque est négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé découlant d'une exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque de l'acibenzolar-S-méthyle pénètre dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

La dégradation de l'acibenzolar-S-méthyle résulte à la fois de réactions chimiques et de l'action des micro-organismes présents dans le sol et l'eau. L'acibenzolar-S-méthyle n'est persistant ni dans le sol ni en milieu aquatique. Sa transformation dans l'eau est accélérée par les rayons solaires, mais ce n'est pas le cas dans le sol. Le principal produit de transformation de l'acibenzolar-S-méthyle, CGA 210007, est mobile dans le sol. Il ressort d'une évaluation du potentiel de lessivage du CGA 210007 que le lessivage de ce métabolite est fonction de nombreux facteurs. D'après les conclusions de cette évaluation, le risque de lessivage du CGA 210007 vers les eaux souterraines est très peu préoccupant. De plus, comme l'acibenzolar-S-méthyle et le composé CGA 210007 ne sont pas sujets à la bioconcentration, le risque de bioaccumulation est pratiquement nul.

Bien que l'acibenzolar-S-méthyle soit fortement toxique pour les organismes aquatiques, il est improbable que le dépôt de résidus de cette substance attribuable à la dérive de pulvérisation entraîne des effets nocifs sur les organismes des habitats aquatiques adjacents à des sites traités conformément aux doses d'application proposées. Les risques pour l'environnement liés à la dérive de pulvérisation de l'acibenzolar-S-méthyle et de ses produits de transformation vers des aires occupées par des organismes terrestres non ciblés situées à proximité de sites traités selon les doses d'application proposées ne soulèvent aucune préoccupation.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur d'Actigard 50WG?

L'acibenzolar-S-méthyle, la matière active contenue dans Actigard 50WG, permet de réprimer la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) et la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates, en plus de supprimer le mildiou (*Peronospora tabacina*) sur le tabac.

On a pu observer que l'acibenzolar-S-méthyle est une matière active d'une grande importance pour les producteurs agricoles canadiens, qui l'utilisent sur diverses cultures, dont les suivantes : artichaut, basilic, brocoli, chou, citrouille, concombre, courge, épinard, fraise, haricot, laitue, poivron, pomme, pomme de terre et tomate.

L'homologation d'Actigard 50WG pour utilisation sur les tomates et le tabac permettra aux producteurs agricoles d'avoir accès à un produit au mode d'action différent, ce qui faciliterait la gestion des maladies s'attaquant à ces cultures. À l'heure actuelle, on ne compte que deux matières actives homologuées pour la répression de la tache et de la moucheture bactériennes sur les tomates et quatre autres pour la suppression du mildiou sur le tabac.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur tout pesticide homologué comprend un mode d'emploi particulier qui précise, notamment, quelles sont les mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures inscrites sur l'étiquette d'Actigard 50WG pour réduire les risques relevés dans la présente évaluation sont décrites ci-dessous :

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

La possibilité que les utilisateurs d'Actigard 50WG soient exposés à ce produit par contact cutané direct soulève des préoccupations. C'est pourquoi il est précisé sur l'étiquette que toute personne qui mélange, charge ou applique Actigard 50WG doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures ou des bottes avec des chaussettes, et qu'elle ne doit pas traiter plus de 100 hectares par jour. De plus, les travailleurs qui mélangent et chargent le produit concentré doivent être munis de gants résistant aux produits chimiques et de lunettes de protection étanches. Il est également précisé sur l'étiquette que les travailleurs doivent respecter un délai de 12 heures après l'application du produit sur des tomates et de huit jours après son application sur du tabac avant de retourner sur les sites traités. En outre, des mises en garde normalisées ont été ajoutées sur l'étiquette d'Actigard 50WG afin de protéger les utilisateurs contre toute exposition résultant de la dérive de pulvérisation lors d'un traitement.

Autres renseignements

Le public pourra, sur demande, consulter les données d'essai pertinentes sur lesquelles la décision s'appuie (citées dans le PRD2010-19, *Acibenzolar-S-méthyle*). Pour obtenir de plus amples renseignements, prière de communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA, par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courrier électronique à pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca.

Toute personne peut déposer un avis d'opposition[5] lié à la décision d'homologation dans les 60 jours suivant la date de publication du présent document. Pour obtenir plus de renseignements sur la manière de procéder (l'opposition doit s'appuyer sur des motifs scientifiques), consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada (Demander l'examen d'une décision, santecanada.gc.ca/arla) ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA, par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courrier électronique à pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca.

---

[5] Aux termes du paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Annexe I Commentaires et réponses

Voici les commentaires reçus et évalués concernant la toxicité sur le plan du développement chez le rat découlant d'une exposition par voie orale ou cutanée et la neurotoxicité sur le plan du développement, ainsi que les réponses formulées.

Exposition par voie orale

Commentaire no 1 : Un intervenant a mentionné que la valeur probante de la preuve obtenue par l'ARLA est suffisante pour appuyer le point de vue suivant : « Les incidences d'hernie ombilicale observées à une dose de 10 mg/kg dans l'étude originale de toxicité sur le plan du développement chez le rat ne sont pas liées au traitement ». En bref, ce poids de la preuve est constitué des éléments suivants : i) « aucune autre malformation ou variation à une dose de 10 mg/kg », ii) « aucune malformation à une dose de 50 mg/kg », iii) « aucune hernie ombilicale à des doses plus élevées » (c'est-à-dire aucune réaction dose-réponse), iv) « aucune hernie ombilicale n'a été observée dans d'autres études d'orientation ou d'exploration de la toxicité sur le plan du développement chez le rat » et v) « les données historiques démontrent une incidence semblable à celle de cette conclusion chez les rat non traités d'une même souche ».

Compte tenu de l'absence de preuve de toxicité sur le plan du développement, la United States Environmental Protection Agency (EPA) a attribué une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 50 mg/kg; la marge de sécurité (ci-après appelée facteur LPA [facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires*]) peut par conséquent être réduite à 1. Les niveaux des doses de référence aiguë et chronique ainsi que les critères d'effet d'une exposition professionnelle peuvent être rajustés pour refléter un facteur d'incertitude standard de 100.

Réponse au commentaire no 1 : En ce qui a plus particulièrement trait aux points sommaires qui constituent le poids de la preuve présenté dans le commentaire n° 1, l'ARLA considère que le défaut de fermeture de la ligne médiane et les hernies ombilicales manifestées à une dose de 10 mg/kg p.c./j ne peuvent pas être écartés comme étant attribuables au traitement, selon : i) la manifestation d'autres effets sur le plan du développement dans d'autres études sensiblement à la même dose ou à une dose supérieure. Ces effets sur le plan du développement comprenaient des modifications des caractéristiques morphométriques au niveau du cervelet et du cortex dorsal à une dose de 8,2 mg/kg p.c. dans l'étude de neurotoxicité sur le plan du développement (NTD), et des malformations à des niveaux plus élevés que le taux d'incidence spontanée à des doses de 10 et 75 mg/kg p.c. dans une autre étude de toxicité par voie orale sur le plan du développement chez le rat. Les autres facteurs sont les suivants : ii) le fait que, pour de rares malformations, ni une réaction dose-réponse précise, ni une manifestation positive à tous les niveaux de dose, ne constitue un résultat expérimental réaliste, compte tenu du faible nombre de portées examinées par groupe de traitement; iii) la manifestation d'autres défauts de fermeture de la ligne médiane, y compris l'omphalocèle, le laparoschisis et le craniorachishisis, à des niveaux de dose plus élevés, iv) la manifestation d'une hernie ombilicale supplémentaire (étude de détermination des doses concernant la toxicité sur le plan du développement chez le rat, 250 mg/kg p.c./j, ARLA n° 1586953) chez les 54 portées examinées dans le cadre d'autres études d'orientation et d'exploration où on a eu recours à des conditions comparables de dose et à la même souche de rat, v) une incidence totale d'hernies ombilicales chez les rat traités, dans toutes les études comparables de toxicité sur le plan du développement qui ont été réalisées (2,27 % des portées,

3 portées traitées sur 132 portées examinées) et qui ont dépassé le taux d'incidence spontanée pour cette souche de rat (0,77 % des portées, 6 portées sur 784 portées témoins).

Par conséquent, un facteur LPA de 10 a été retenu (voir la section 3.1.1 du PRD2010-19), en raison de la susceptibilité accrue des ratons aux effets de toxicité sur le plan du développement qui a été observée dans le cadre de l'étude NTD et de l'étude de toxicité par voie orale sur le plan du développement, effets considérés graves et manifestés en l'absence de toute toxicité chez les mères.

Exposition par voie cutanée

Commentaire no 2 : Relativement au dernier paragraphe de la page 17 du PRD2010-19, l'ARLA a conclu à tort que la dose de 500 mg/kg administrée par voie cutanée est équivalente à une dose administrée par voie orale d'au plus 0,65 mg/kg p.c./j. Les résultats de l'étude du métabolisme par voie cutanée ne soutiennent pas cette conclusion; dans cette étude, le taux de pénétration cutanée à la dose élevée était presque constant, démontrant des conditions d'état d'équilibre pendant 24 heures. À la dose faible, les conditions d'état d'équilibre n'étaient pas évidentes; le taux de pénétration cutanée plafonnait à 4 heures (0,81 $\mu g/cm^2/h$), puis diminuait au cours des 24 prochaines heures d'exposition. Par conséquent, les taux de pénétration cutanée peuvent varier en fonction de la dose et du temps. Dans un même ordre d'idées, le pourcentage d'absorption, une mesure différente du taux de pénétration cutanée, variait également en fonction de la dose et du temps. Étant donné que la quantité d'acibenzolar-S-méthyle absorbée par voie cutanée varie clairement en fonction de la dose administrée et de la durée d'exposition, la conclusion de l'ARLA à l'effet qu'une dose équivalente de 0,65 mg/kg administrée par voie orale est inexacte. En outre, les différences dans les conditions expérimentales entre l'étude du métabolisme par voie cutanée et l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement (par exemple, véhicule utilisé) rendent difficile une telle comparaison directe d'équivalence de dose.

Réponse au commentaire no 2 : La comparaison des effets néfastes pour la santé découlant d'une exposition orale par rapport à une exposition cutanée peut jeter un peu plus de lumière sur la toxicité en fonction de la voie d'exposition. Étant donné que cette évaluation comparative est plus significative à une dose interne équivalente, l'ARLA s'est fiée sur l'étude du métabolisme par voie cutanée pour faciliter cette évaluation. L'ARLA arrive à la conclusion que la quantité d'acibenzolar-S-méthyle absorbée par voie cutanée varie clairement en fonction de la dose administrée et de la durée d'exposition. En outre, la quantité absorbée varie en fonction de la taille de la zone exposée et selon que la dose administrée excède ou non la capacité intrinsèque de la peau pour transporter l'acibenzolar-S-méthyle. Lorsque cette capacité de transport est dépassée, les processus de transport sous-jacents deviennent saturés; le taux de pénétration et la quantité absorbée ne varient plus en fonction de la dose administrée. Lorsqu'il y a saturation, l'augmentation de la quantité d'acibenzolar-S-méthyle administrée à une partie localisée de la peau ne produit pas l'augmentation correspondante de son *taux* de transport pour l'ensemble de la peau. Dans ces conditions, le taux de pénétration cutanée d'un produit chimique est considéré comme *maximal*; les caractéristiques de transport presque permanentes (c'est-à-dire presque constantes) surviendront de façon transitoire, pourvu que la saturation persiste et que les procédés d'élimination au site de captage soient suffisants pour minimiser l'accumulation locale à l'intérieur de la peau. Par conséquent, le taux initial de pénétration cutanée et la quantité absorbée augmenteront proportionnellement à la dose, mais seulement dans des conditions qui ne

favorisent pas la saturation des procédés responsables du transport d'acibenzolar-S-méthyle à travers la peau.

L'estimation du taux *initial* de transport est un moyen fiable pour caractériser la dépendance de la pénétration cutanée en fonction de la dose et pour déterminer si le procédé de transport chimique a été saturé par la dose administrée. Les estimations des taux initiaux de pénétration d'acibenzolar-S-méthyle par voie cutanée, aux doses de 0,53 mg/kg p.c. (11,2 µg/cm^2, faible dose) et de 4,51 mg/kg p.c. (103,7 µg/cm^2, dose élevée), étaient respectivement de l'ordre de 0,77 et 0,78 µg/cm^2/h. Par conséquent, une augmentation de 10 de la dose d'acibenzolar-S-méthyle administrée ne produit aucune augmentation du taux initial de transport pour la peau. Cela indique que, pour les doses analysées dans l'étude du métabolisme chez le rat par administration cutanée, le taux initial de pénétration cutanée était maximal et les procédés de transport sous-jacents étaient entièrement saturés. En s'appuyant sur la quantification directe de la quantité totale d'acibenzolar-S-méthyle absorbée, la saturation du transport a duré au moins 4 heures à la faible dose; l'estimation résultante du taux de pénétration cutanée pour cette période était de 0,81 µg/cm^2/h. Cette estimation de taux est effectivement la même que l'estimation moyenne du taux initial (0,78 µg/cm^2/h) des deux niveaux de dose analysés. Si la saturation de dose persiste, ce taux initial moyen peut fournir une estimation fiable de la quantité d'acibenzolar-S-méthyle absorbée pour toute durée d'exposition, peu importe la dose. Par exemple, dans l'étude du métabolisme par voie cutanée, 3, 6 et 16 % de la dose élevée a été absorbé respectivement au cours de périodes d'exposition de 4, 8 et 24 heures; les valeurs respectives de 3, 6 et 18 % ont été calculées à l'aide de l'estimation moyenne du taux initial. Il est également possible de calculer que 12,8 µg/cm^2 est la dose cutanée la plus faible nécessaire pour maintenir la saturation des conditions de transport pendant 6 heures, soit la durée d'exposition utilisée dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement.

Dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, les rats ayant reçu des doses de 10, 100 et 500 mg/kg p.c./j ont reçu des doses cutanées respectives de ~ 59, 601 et 2 936 µg/cm^2 de peau. Toutes ces doses devraient saturer les procédés de pénétration cutanée d'acibenzolar-S-méthyle pendant toute la durée de l'exposition (6 heures); la plus faible dose est presque 5 fois supérieure à la dose minimale requise pour y arriver. Compte tenu de cette saturation de dose, la quantité maximale d'acibenzolar-S-méthyle absorbée à travers la peau dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement devrait être supérieure à ~ 0,65 mg/kg p.c./j, peu importe la dose administrée. Cette absorption a été calculée en multipliant le taux maximal de pénétration cutanée (0,78 µg/cm^2/h) par la durée de l'exposition (6 h/j) et la superficie du site d'administration (~ 41 cm^2) dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement. L'estimation résultante de l'absorption cutanée quotidienne totale (~ 192 µg/j) a été normalisée pour les poids corporels moyens en fonction du temps (~ 297 g) des animaux traités dans l'étude. La valeur produite a été jugée équivalente à une dose orale, car les animaux gavés avec au plus 100 mg/kg p.c. dans l'étude du métabolisme par voie orale ont absorbé au moins 91 à 96 % de la dose. Si une dose de 0,65 mg/kg p.c./j avait été administrée par gavage oral, essentiellement toute la dose aurait été absorbée.

L'ARLA convient que les différences de conditions expérimentales entre l'étude du métabolisme par voie cutanée et l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement peuvent rendre difficile une comparaison directe de l'équivalence de dose entre ces études. Les seules différences potentiellement importantes entre ces deux études étaient le véhicule utilisé et le sexe des animaux. Même si le numéro de lot d'acibenzolar-S-méthyle utilisé était également différent,

la pureté précisée différait d'au plus de 1,1 %. Les deux études ont été réalisées par le même laboratoire au cours d'une période d'un an et disposaient essentiellement des mêmes conditions d'hébergement et d'élevage, utilisaient le même régime alimentaire et des animaux du même fournisseur, ayant le même âge, provenant de la même souche et ayant un poids approximatif équivalent. Même si le véhicule utilisé dans les deux études était différent, l'absorption à travers la peau était probablement plus prononcée dans l'étude du métabolisme par voie cutanée que dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, en raison des caractéristiques physicochimiques des véhicules sélectionnés et de la faible solubilité aqueuse de l'acibenzolar-S-méthyle. Par conséquent, le taux estimatif de pénétration initiale de l'étude du métabolisme par voie cutanée est considéré comme ayant surestimé la dose potentiellement absorbée dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement. Enfin, tel que mentionné plus haut dans le texte, la plus faible dose dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement était ~ 5 fois supérieure à la plus faible dose requise pour saturer le procédé de transport de l'acibenzolar-S-méthyle à travers la peau dans l'étude du métabolisme par voie cutanée. À tout le moins, la capacité de transport de la peau dans l'étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat devrait être 5 fois plus élevée pour que les différences entre ces études invalident la dose orale équivalente estimative de 0,65 mg/kg p.c./j. Les observations comparatives de *toxicité* de l'acibenzolar-S-méthyle sur le plan du développement, pour une voie particulière, sont donc limitées en raison du fait que la dose interne estimative la plus élevée dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement est très inférieure à la plus faible dose qui produit, par voie orale, des effets toxiques sur le plan du développement; une dose interne équivalente n'a pas été atteinte.

Commentaire no 3 : La dernière phrase du dernier paragraphe de la page 17 du PRD2010-19 n'est pas exacte; l'étude de toxicité par voie orale sur le plan du développement *fournit*, à toute fin comparative, un bon aperçu des effets sur le développement qui sont liés à une exposition cutanée à l'acibenzolar-S-méthyle, comparativement à la voie orale. Les résultats de cette étude et ceux de l'étude de toxicité par voie cutanée chez le rat (28 jours) démontrent que des concentrations élevées du produit chimique, dans des conditions occlusives, ne produisent « aucune toxicité sur le plan du développement, ni toxicité générale suite à l'absorption par voie cutanée ». Ces études de toxicité par voie cutanée contribuent à l'évaluation des risques, soutiennent l'innocuité de l'acibenzolar-S-méthyle et indiquent qu'aucun autre facteur d'incertitude n'est requis pour protéger le travailleur. La voie d'exposition cutanée est habituellement le plus important vecteur d'exposition pendant l'utilisation du produit et après son application.

Réponse au commentaire no 3 : L'ARLA a précisé, dans le contexte de l'évaluation des risques, que « l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement fournit, à toute fin comparative, un aperçu très limité des effets sur le développement liés à une exposition cutanée à l'acibenzolar-S-méthyle », car la quantité qui semble avoir été absorbée dans cette étude est très inférieure à celle des niveaux de dose administrés par voie orale qui ont produit des hernies ombilicales ou des modifications morphométriques cérébrales (voir la réponse au commentaire n° 2). Aucune DSENO n'a été établie pour ces effets de toxicité sur le plan du développement. Par conséquent, les observations avancées dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement sont considérées comme limitées en raison du fait que la plus faible dose capable de produire ces modifications sur le plan du développement par voie orale n'a pas été atteinte et que la quantité d'acibenzolar-S-méthyle effectivement absorbée dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement est inconnue. Il existe une

autre incertitude relativement à la quantité d'acibenzolar-S-méthyle qui pourrait à la limite être absorbée chez les humains, car les caractéristiques physicochimiques du véhicule utilisé dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement chez le rat diffèrent de celles d'Actigard 50WG, la préparation commerciale à laquelle les travailleurs seront exposés. Tel qu'indiqué, les différences de composition du véhicule rendent difficile une comparaison directe de l'absorption chimique (voir le commentaire n° 2; difficultés produites par le choix du véhicule). En outre, étant donné que les effets morphométriques cérébraux observés dans l'étude de NTD *n'ont pas* été évalués dans l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, on ignore si la dose absorbée, ou administrée, a produit des effets cérébraux comparables dans cette étude. Enfin, nonobstant la faible dose absorbée, le nombre de portées examinées dans cette étude était trop faible pour exclure avec certitude la possibilité de manifestation de rares malformations comparables sur le plan du développement des suites d'une exposition cutanée (voir la réponse au commentaire n° 1). En général, l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement offre un aperçu très limité en termes d'établissement d'une DSENO précise pour les effets sur le plan du développement par voie cutanée. Par conséquent, les facteurs d'incertitude proposés pour protéger les travailleurs sont justifiés.

L'ARLA convient que les 28 jours d'exposition à l'acibenzolar-S-méthyle par voie cutanée ont produit un spectre moins important d'effets de toxicité systémique, comparativement à l'exposition par voie orale. Néanmoins, ces études à court terme ont démontré des DSENO comparables, peu importe la voie d'exposition. Comme pour l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, la quantité d'acibenzolar-S-méthyle ayant été effectivement absorbée dans le cadre de l'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours est inconnue, et on ne peut que la déduire à partir des données de l'étude du métabolisme par voie cutanée (voir la réponse au commentaire n° 2). L'ARLA convient que ces études de toxicité par voie cutanée contribuent à l'évaluation des risques, en plus de suggérer qu'une exposition par voie cutanée peut engendrer moins de risques associés, comparativement à une exposition par voie orale. Néanmoins, les résultats de ces études ne suffisent pas à réduire ou à éliminer les facteurs d'incertitude ayant été recommandés pour protéger les travailleurs.

Neurotoxicité sur le plan du développement

Commentaire no 4 : À la page 18 du PRD2010-19, l'ARLA précise l'absence de toute preuve de toxicité maternelle dans l'étude de NTD chez le rat jusqu'à la dose la plus élevée analysée, soit 4 000 ppm. Il est respectueusement précisé que, dans le cadre d'une étude bigénérationelle de la toxicité sur le plan de la reproduction réalisée chez le rat à des doses semblables, une preuve de toxicité maternelle a été observée à des doses de 2 000 et 4 000 ppm. Compte tenu du nombre plus faible de paramètres maternels mesurés dans l'étude de NTD, il est probable que la toxicité maternelle était présente mais elle n'a pas été évaluée.

Réponse au commentaire no 4 : L'ARLA convient que les effets maternels dans l'étude sur la reproduction devraient être pris en compte dans le cadre de l'étude de NTD. Ce commentaire concorde avec l'approche générale de l'ARLA de tenir compte de l'ensemble des bases de données toxicologiques dans l'évaluation des caractéristiques des risques d'un produit chimique. Les effets de toxicité maternelle dans l'étude de toxicité sur la reproduction ont été pris en compte dans l'évaluation de l'absence de toxicité maternelle dans l'étude de NTD. Conformément au commentaire n° 2 relativement aux comparaisons des études, l'ARLA a également tenu compte du fait que huit années se sont écoulées entre ces deux études réalisées

par des laboratoires différents sur différentes souches de rats dont l'âge, le poids et le régime alimentaire différaient et qui avaient été fournis par divers fournisseurs. Ces différences ont écarté la possibilité de toute comparaison entre ces études.

Commentaire no 5 : Contrairement à l'évaluation des résultats morphométriques de l'étude de NTD effectuée par l'ARLA (page 18 du PRD2010-19), on n'a observé, chez les mâles, aucune relation dose-réponse pour les modifications du cortex dorsal. En outre, les modifications cérébrales étaient uniquement significatives sur le plan statistique à des doses moyennes et élevées.

Réponse au commentaire no 5 : Les deux courbes de réaction dose-réponse pour les amincissements de la couche moléculaire du cervelet et du cortex dorsal ont démontré un plateau de réaction dose-réponse. Dans le cas du cervelet, le changement sur le plan du développement a commencé à plafonner à la dose moyenne et à la dose élevée. Pour le cortex dorsal, un plateau était également évident à la plus faible dose. Dans un contexte de développement, cette forme de réaction dose-réponse peut survenir lorsqu'il y a une *période* cruciale au cours de laquelle un procédé de développement est susceptible à la toxicité chimique. Dans ces circonstances, l'ampleur du changement sur le plan du développement peut être influencée par la dose administrée *et* la durée de cette période fixe de susceptibilité. Il se peut aussi que la saturation dans le processus de transfert placentaire ait contribué aux caractéristiques observées de réaction dose-réponse, si les modifications morphométriques observées avaient débuté au cours de la période prénatale. Peu importe, l'ARLA ne possède aucune information directe sur la dose efficace pour les petits pendant leur développement, ni observation sur le moment de la susceptibilité sur le plan du développement.

Même si les modifications morphométriques du cervelet étaient uniquement significatives sur le plan statistique à la dose moyenne et à la dose élevée, la modification à la faible dose était de l'ordre de 78 et 55 % du changement survenu respectivement à la dose moyenne et à la dose élevée. La modification observée à la plus faible dose était plus de la moitié de celle du changement observé à la dose la plus élevée, malgré une augmentation de dose de 40 fois. Le degré de modification à la faible dose, considéré comme important sur le plan biologique, souligne le caractère abrupt de la courbe de réaction dose-réponse en dessous de la faible dose. Les caractéristiques comparables de réaction dose-réponse étaient également évidentes pour l'épaisseur du cortex dorsal, qui a démontré un amincissement important sur le plan statistique à toutes les doses analysées. Tel que mentionné dans le PRD2010-19, le caractère abrupt de ces courbes de réponse en dessous de la plus faible dose analysée a préoccupé davantage l'ARLA à l'égard du fait que de très faibles doses d'acibenzolar-S-méthyle peuvent grandement influencer le développement normal du cerveau.

L'ARLA a évalué les données morphométriques du cerveau des animaux témoins produites dans le cadre de treize études de NTD historiques réalisées par le même laboratoire. Ces données démontrent que les résultats morphométriques du cerveau du groupe témoin concurrent n'étaient en général pas atypiques et qu'ils n'avaient probablement pas contribué aux caractéristiques de réaction dose-réponse observées dans le cortex dorsal et le cervelet.

Commentaire no 6 : Presque toutes les modifications morphométriques du cerveau de l'étude de NTD se situaient dans la gamme des données de contrôle historiques et aucune modification importante sur le plan statistique n'a été observée chez les animaux femelles. Compte tenu de

toutes les conclusions et en tenant compte de la variabilité inhérente des études de NTD, les modifications morphométriques apparentes ne seraient pas appréciables sur le plan biologique ou toxicologique et la DSENO de la présente étude, sur le plan du développement, est la dose maximale d'essai, soit 4 000 ppm.

Réponse au commentaire no 6 : L'évaluation des données de contrôle historiques réalisée par le laboratoire a démontré une variation non aléatoire des mesures morphométriques du cerveau entre études. Pour l'épaisseur du cortex dorsal, cette variation semble être systématique et dépend du moment de la réalisation de l'étude. Certaines préoccupations de comparaison ont été démontrées dans les données comportementales des études de NTD historiques. Cette variation en fonction du laboratoire élargit l'éventail de contrôle historique d'une manière non liée à la variation biologique inhérente associée au développement normal de la structure cérébrale, en plus de souligner l'importance cruciale du groupe témoin concurrent dans l'évaluation des effets qui semblent liés au traitement. Selon les données de contrôle historiques fournies, l'ARLA a établi que les données de contrôle historiques pour les rats mâles n'étaient pas atypiques, ni un déterminant sous-jacent des modifications morphométriques observées. Contrairement à l'opinion du commentateur, l'ARLA considère que les modifications chez les rats mâles sont réelles, et non apparentes. Dans son évaluation, l'ARLA a mis davantage l'accent sur le groupe témoin concurrent, conformément à l'orientation de l'Organisation de coopération et de développement économiques sur les analyses de toxicité pour la reproduction des mammifères (n° 43, ENV/JM/MOMO2008-16).

Même si aucune modification importante sur le plan statistique n'a été observée chez les femelles, les analyses morphométriques ont été limitées uniquement au témoin et à la dose élevée. Tel que précisé dans le PRD2010-19, les données de contrôle historiques suggèrent également que certains effets ont peut-être été masqués, en plus de l'observation de situations de valeurs de contrôle atypiques pour certaines mesures morphométriques.

Commentaire no 7 : L'ARLA réitère son interprétation des données morphométriques cérébrales au dernier paragraphe de la page 18 du PRD2010-19. L'ARLA ajoute que les modifications morphométriques cérébrales chez les animaux mâles ne semblent pas « claires et constantes », compte tenu de l'absence de réaction dose-réponse, de seulement quatre conclusions importantes sur le plan statistique sur les vingt mesures morphométriques cérébrales prises chez les animaux mâles, du manque de conclusions concordantes et de la conclusion de l'EPA à l'effet que « l'importance biologique de l'amincissement du cortex dorsal, un phénomène non dépendant de la dose, est ambiguë ».

Réponse au commentaire no 7 : L'ARLA précise que « chez les ratons mâles, des changements morphométriques nets et constants se sont produits à une dose aussi basse que la dose d'essai la plus faible… ». L'acceptabilité et les limitations de la réaction dose-réponse ont été abordées dans la réponse au commentaire n° 5. L'ARLA a conclu à la concordance spatiale, temporale et développementale, ainsi qu'à la cohésion interne dans les modifications morphométriques cérébrales, en raison des éléments suivants : i) deux régions distinctes mesurées du cortex dorsal ont démontré un changement de même ampleur et orientation, ii) deux régions distinctes mesurées du cervelet ont démontré un changement de même ampleur et orientation, iii) deux régions différentes du cerveau ont démontré le même type de modification morphométrique brute, iv) les deux régions touchées du cerveau sont deux régions à développement tardif, v) il a été démontré que la couche granulaire avait été également touchée, vi) il a été démontré que les

petites femelles avaient subi des modifications comparables, même si mineures sur le plan statistique. Les effets limités, selon la région, de l'acibenzolar-S-méthyle sur le développement suggèrent que son mécanisme de toxicité est spécifique plutôt que général, une possibilité qui correspond aux effets toxiques produits à la plus faible dose analysée.

L'ARLA souscrit au point de vue de l'EPA à l'effet que l'importance biologique d'un amincissement du cortex dorsal est ambiguë. Cependant, selon les connaissances actuelles sur la période du développement des différentes régions et structures du cerveau du rat, on sait que les aspects du développement du cortex dorsal concordent, de façon temporale, avec ceux du cervelet. On sait également que la présence de populations de cellules granulaires à développement tardif dans ces régions du cerveau est un fondement biologique sous-jacent pour cette concordance de développement. Par conséquent, l'apparente concordance temporale des effets de l'acibenzolar-S-méthyle dans ces deux régions du cerveau a un fondement biologique probable. Sans connaissances détaillées sur la période et la nature des modifications dans les deux régions touchées du cerveau, l'ARLA ne peut pas écarter la possibilité que ces effets toxiques soient analogues sur le plan du développement.

Commentaire no 8 : Le dernier paragraphe de la page 18 et le premier paragraphe de la page 19 du PRD2010-19 traitent d'une hypothèse qui devrait être clairement indiquée comme telle. Il n'existe aucune preuve d'hypoplasie dans toute cellule du cerveau. En outre, le commentaire de l'ARLA à l'effet que le niveau de difficulté des tâches dans cette étude particulière n'était pas suffisamment difficile est fondé sur l'extrapolation de l'ARLA en fonction de la documentation et non des données elles-mêmes.

Réponse au commentaire no 8 : Les modifications morphométriques cérébrales observées dans l'étude de NTD ont été clairement exprimées dans le PRD2010-19. L'ARLA a pris soin de faire la distinction entre les conclusions de cette étude et l'examen sur leur éventuelle importance biologique sous-jacente. Les limites de la compréhension biologique des malformations du cerveau sur le plan du développement ont également été clairement reconnues. L'ARLA convient que l'étude de NTD présentée ne contient aucune preuve directe d'hypoplasie dans toute cellule du cerveau. Cependant, les procédures histologiques utilisées dans l'étude de NTD ne visaient pas spécifiquement à détecter l'hypoplasie. De plus, les amincissements de ces régions du cerveau pourraient être le résultat d'autres causes profondes sous-jacentes, notamment une diminution de la taille de la cellule, une mort cellulaire accrue, une migration cellulaire altérée et, dans le cas de la couche moléculaire, une diminution de l'arborisation de la dendrite. Aucune de ces possibilités n'est directement détectable à l'aide des procédures histologiques utilisées dans l'étude de NTD.

La tâche comportementale exécutée dans l'étude de NTD pour évaluer l'apprentissage et la mémoire était acceptable et conforme aux lignes directrices pour ce type d'étude. Avant de réaliser l'étude de NTD présentée, il aurait été impossible pour Syngenta ou l'ARLA de connaître la tâche comportementale ou le niveau de difficulté le plus convenable pour l'enquête. Néanmoins, compte tenu de la compréhension actuelle du développement du cerveau, les modifications morphométriques détectées devraient être utilisées pour éclairer la conception de toute étude subséquente qui pourrait être réalisée. Dans un même ordre d'idées, les modifications morphométriques cérébrales manifestées devraient être examinées de façon rétrospective pour évaluer la pertinence et la sensibilité probables des tâches comportementales qui ont effectivement été exécutées dans l'étude de NTD.

Commentaire no 9 : À la page 21 du PRD2010-19, l'ARLA précise que « les effets sur le développement du cerveau et les hernies ombilicales constatés lors de l'étude de NTD sont survenus essentiellement à la même dose (la plus faible) ». Selon nous, ces effets ne reflètent pas fidèlement les données. Dans l'étude de NTD, les animaux ont été exposés par leur régime alimentaire; dans l'étude de toxicité sur le plan du développement, l'exposition était par gavage oral, à l'aide de carboxyméthylcellulose aqueuse à titre de véhicule. La cinétique de l'acibenzolar-S-méthyle était donc très différente dans les deux études. Des précisions de l'ARLA relativement au raisonnement de cet énoncé seraient appréciées.

Réponse au commentaire no 9 : L'ARLA convient que la cinétique d'absorption d'un produit chimique est influencée par les propriétés du véhicule utilisé pour administrer la dose. Cependant, la base de données toxicologique sur l'acibenzolar-S-méthyle ne comporte aucune analyse comparative de la cinétique d'absorption chez les rats exposés par leur régime alimentaire ou par carboxyméthylcellulose aqueuse à titre de véhicule. En outre, le véhicule utilisé pour caractériser la cinétique d'absorption dans l'étude du métabolisme par voie orale était un mélange de *N*-méthylpyrolidone et de polyéthylèneglycol, un véhicule différent de ceux qui ont été utilisés dans ces études de toxicité sur le plan du développement. Compte tenu de ces limitations, la « dose », selon le PRD2010-19, renvoie nécessairement à la quantité moyenne du produit chimique administré quotidiennement, par kilogramme de poids corporel, par exposition orale. L'ARLA n'a fourni aucune information toxicocinétique particulière qui contribuerait à déterminer la dose efficace sur le plan biologique pour les différents véhicules utilisés dans l'étude de toxicité par voie orale sur le plan du développement.

Commentaire no 10 : L'examen de toutes les conclusions de l'étude de NTD confirme l'absence de neurotoxicité sur le plan du développement. Par conséquent, le facteur d'incertitude supplémentaire de 3 pourrait être écarté. L'EPA a attribué une DSENO de 8,2 mg/kg à l'étude de NTD chez le rat. De plus, la définition appropriée d'une DSENO sous-entend que le facteur LPA, si appliqué, peut se limiter aux femmes d'un groupe d'âge particulier (13 à 49 ans).

Réponse au commentaire no 10 : La présence d'effets de neurotoxicité sur le plan du développement chez les rats des suites d'une exposition à l'acibenzolar-S-méthyle est une conclusion uniforme de l'ARLA et de l'EPA. Le PRD2010-19 et les réponses aux commentaires n^{os} 4 à 8 offrent des observations sur les raisons expliquant les légères différences entre l'évaluation de l'étude de NTD effectuée par l'ARLA et celle de l'EPA. Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué en raison de l'absence d'une DSENO; la courbe de réaction dose-réponse est abordée dans le PRD2010-19 et dans la réponse au commentaire n^{o} 5. Un facteur LPA de 10 a été appliqué pour les motifs soulignés à la section 3.1.1 du PRD2010-19. Les préoccupations liées à l'application d'un facteur LPA sont indépendantes de celles qui sont liées à l'application d'un facteur d'incertitude de 3 pour l'absence d'une DSENO. Les préoccupations relatives à la LPA concernant la neurotoxicité sur le plan du développement s'appliquent à toutes les populations en raison du manque d'information dans l'étude de NTD pour déterminer si les modifications morphométriques cérébrales découlaient d'une exposition à l'acibenzolar-S-méthyle pendant la période prénatale, la période postnatale ou les deux. Cette question concernant l'exposition est davantage compliquée par les différences entre la période de développement des régions touchées du cerveau chez le rat et celle chez l'humain.